

(08)

Przeciwciała przeciwsiatkówkowe jako czynnik etiopatogenetyczny i marker uszkodzenia siatkówki w przebiegu schorzeń tylnego odcinka oka

Anti-retinal antibodies as an etiopathogenetic factor and markers of retinal damage in diseases of the posterior segment of the eye

Monika Węglarz¹, Izabella Karska-Basta^{1,2}, Agnieszka Kubicka-Trząska^{1,2}, Bożena Romanowska-Dixon^{1,2}

¹ Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

² Katedra Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Abstrakt: Autoimmunizacja siatkówkowa stanowi przedmiot intensywnych badań naukowych prowadzonych w ostatnich latach. Udokumentowano występowanie przeciwciał przeciwsiatkówkowych w surowicy u pacjentów z uszkodzeniem siatkówki w przebiegu retinopatii związanej z rakiem, retinopatii związanej z czerniakiem skóry, retinopatii autoimmunologicznych bez udokumentowanego podłoża nowotworowego, zapaleń błony naczyniowej, zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, zwyrodnienia barwnikowego siatkówki, idiopatycznych retinopatii, witreoretinopatii proliferacyjnych, a także wielu schorzeń systemowych o podłożu autoimmunologicznym bez zajęcia narządu wzroku. To, czy przeciwciała przeciwsiatkówkowe są bezpośrednio zaangażowane w etiopatogenezę uszkodzenia siatkówki, czy stanowią jedynie epifenomen wywołany uszkodzeniem tkanek oka o zupełnie innej etiologii pozostaje tematem debaty. Autorzy przedstawiają przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego występowania i potencjalnego znaczenia przeciwciał przeciwsiatkówkowych w etiopatogenezie i diagnostyce schorzeń tylnego odcinka oka.

Słowa kluczowe: przeciwciała przeciwsiatkówkowe, biomarkery uszkodzenia siatkówki, retinopatie autoimmunologiczne, autoimmunologiczne uszkodzenie siatkówki.

Abstract: Retinal autoimmunity has been recently thoroughly investigated. The presence of anti-retinal antibodies in sera from patients with retinal damage due to cancer-associated retinopathy, melanoma-associated retinopathy, presumed non-paraneoplastic autoimmune retinopathy, uveitis, age-related macular degeneration, retinitis pigmentosa, idiopathic retinopathies, proliferative vitreoretinopathies as well as in wide range of the systemic autoimmune diseases without visual symptoms has been documented. There is still debate whether anti-retinal antibodies are directly involved in the etiopathogenesis of retinal damage or represent only an epiphenomenon related to the tissue damage due to some other aetiology. The authors review the current literature regarding the occurrence and potential significance of anti-retinal antibodies in etiopathogenesis and diagnosis of the posterior segment eye diseases.

Key words: anti-retinal antibodies, biomarkers of retinal damage, autoimmune retinopathies, autoimmune retinal damage.

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą/ The authors declare no conflict of interest

Retinopatie autoimmunologiczne

Retinopatie autoimmunologiczne (ang. Autoimmune Retinopathy – AIR) stanowią grupę postępujących schorzeń degeneracyjnych siatkówki wywołanych procesem immunologicznym, który przebiega z produkcją autoprzeciwciał przeciwko antygenom siatkówki. Autoimmunizacja siatkówkowa została po raz pierwszy opisana w 1976 roku jako zespół paraneoplastyczny w przebiegu raka drobnokomórkowego płuc, później pojawiły się liczne doniesienia o uszkodzeniu siatkówki współistniejącym ze złośliwymi i łagodnymi nowotworami sutka, endometrium, szyjki macicy, jajnika, jelita grubego, trzustki, prostaty, pęcherza moczowego i krtani oraz z przerzutami z nieznanego ogniska pierwotnego.

Grupa retinopatii autoimmunologicznych obserwowanych u chorych na nowotwór systemowy to retinopatie paraneoplastyczne, wśród których wyróżniono retinopatię związaną z rakiem (ang. Cancer-Associated Retinopathy – CAR), retinopatię związaną z czerniakiem (ang. Melanoma-Associated Retinopathy – MAR) występującą u chorych na czerniaka skóry oraz retinopatię w przebiegu chłoniaka (1). Najlepiej opisaną AIR jest CAR. Uważa się, że zespół paraneoplastyczny rozpoczyna się od procesu autoimmunologicznego skierowanego przeciwko antygenom komórek rakowych. Jeśli te antygeny są identyczne z antygenami siatkówki lub krzyżowo z nimi reagują, aktywacja układu immunologicznego prowadzi do uszkodzenia i śmierci komórek siatkówki.

Klinicznie AIR charakteryzuje szybko postępujące, obuoczne, bezbolesne obniżenie funkcji widzenia, często początkowo bez nieprawidłowości w badaniu oftalmoskopowym. Objawy obejmują nagłe wystąpienie fotopsji, ślepotę nocną, utratę pola widzenia, mroczki w polu widzenia, obniżenie widzenia centralnego i obniżenie czułości kontrastu. Obraz dna oka może być prawidłowy lub wykazać cechy degeneracji siatkówki takie jak obszary atrofii, zaburzenia pigmentacji, zwężenie naczyń siatkówki i błądź nerwu wzrokowego (n. II). Inną manifestacją AIR w badaniu oftalmoskopowym, opisaną u pacjentów z rozsiewem czerniaka, jest występowanie mnogich, lokalnych, żółtkowatych lub wysiękowych odwarstwień siatkówki (2, 3). Elektroretinografia (ERG) najczęściej pokazuje obniżoną odpowiedź fotopową i skotopową odpowiadającą dysfunkcji czopków i pręcików, charakterystyczną dla uogólnionego uszkodzenia siatkówki, a czasami zapis negatywny. W diagnostyce różnicowej objawów okulistycznych u chorego na nowotwór oprócz AIR należy wziąć pod uwagę bezpośredni efekt toksyczny wywołany systemową terapią przeciwnowotworową, która może wywoływać objawy okulistyczne w wyniku uszkodzenia siatkówki i n. II, a także uszkodzenia drogi i kory wzrokowej.

Retinopatie autoimmunologiczne bez udokumentowanego podłoża nowotworowego określono mianem npAIR (ang. Presumed non-paraneoplastic Autoimmune Retinopathy). Wykazano także, że AIR może wtórnie wkląć inne schorzenia siatkówki takie jak zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, retinohoroidopatia typu birdshot, ostra strefowa ukryta retinopatia zewnętrzna (ang. Acute Zonal Occult Outer Retinopathy – AZOOR) i zespół licznych znikających białych plamek (ang. Multiple Evanescent White Dot Syndrome – MEWDS) (4–6).

Wynikiem wieloletnich badań było powiązanie klinicznych objawów AIR z występowaniem krążących autoprzeciwciał przeciwko antygenom siatkówki w surowicy. Najczęściej występującymi i najszerzej studiowanymi są przeciwciała przeciwko rekowerynie, białku wiążącemu wapń o masie cząsteczkowej 23 kDa zaangażowanemu w fosforylację rodopsyny podczas adaptacji do światła i ciemności, oraz alfa-enolazie – enzymowi glikolitycznemu o masie cząsteczkowej 46 kDa. Przeciwciała przeciwko rekowerynie reagują z czopkami, pręcikami, komórkami dwubiegunowymi i komórkami warstwy zwojowej siatkówki (5–8). Alfa-enolaza jest zlokalizowana w cytoplazmie i błonach komórkowych komórek zwojowych, komórek Müllera, czopków i pręcików (5). Badania eksperymentalne dowiodły potencjału cytotoxycznego przeciwciał przeciwko rekowerynie i alfa-enolazie w warunkach *in vivo* i *in vitro* (6, 9,10). Do dzisiaj zidentyfikowano wiele innych antygenów siatkówkowych stanowiących cel dla przeciwciał w AIR, należą do nich: siatkówkowa anhidraza węglanowa II, transducyna alfa i beta, arrestyna, TULP-1 (ang. tubby-like protein 1), LEDGF (ang. Lens-Epithelium-Derived Growth Factor), IRBP (ang. Interphotoreceptor Retinal Binding Protein), białko szoku cieplnego 70 etc. (11,12). Paraneoplastycznej reakcji autoimmunologicznej przeciwko 26-kDa białku nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. Retinal Pigment Epithelium – RPE), które zidentyfikowano jako peroksyredoksynę 3 (PRDX3), przypisano wystąpienie ostrej wysiękowej wielopostaciowej makulopatii żółtkowatej (ang. Acute Exudative Polymorphous Vitelliform Maculopathy – AEPVM) u pacjenta z rozsiewem czerniaka. W innym badaniu wykryto przeciwciała przeciwko bestrofinie w przebiegu

zespołu paraneoplastycznego u chorych z rozsiewem czerniaka naczyńiówki, imitującego zmiany siatkówkowe podobne do tych, które występują w chorobie Besta (3). Pacjenci z AIR wykazują zwykle dużą różnorodność przeciwciał przeciwsiatkówkowych (ang. Anti-retinal Antibodies – ARA) w surowicy. Najczęściej stwierdza się obecność od 3 do 6 różnych typów przeciwciał. Opisano także seronegatywne przypadki choroby (4, 5).

Rola krążących ARA w etiopatogenezie AIR nie została wyjaśniona w pełni. Dlaczego bariera krew–siatkówka (ang. Blood-Retinal Barrier – BRB) nie powstrzymuje autoprzeciwciał przed przenikaniem siatkówki? Dlaczego ARA stwierdzone w surowicy nawet u 62% zdrowych ludzi nie wywołują objawów AIR? Skąd seronegatywne przypadki choroby? To jedno z najczęściej zadawanych pytań.

Występowanie ARA w surowicy stwierdza się w przebiegu wielu innych, niezwiązanych z nowotworem, schorzeń oka oraz licznych schorzeń nieokulistycznych.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem

Surowica u większości chorych na makulopatię związaną z wiekiem (ang. Age-related Maculopathy – ARM) i zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. Age-related Macular Degeneration – AMD) wykazuje pozytywną reakcję z białkami siatkówki w badaniach immunohistochemicznych i Western blot. Podejrzewa się, że specyficzne przeciwciała przeciwko astrocytom siatkówki mogą odgrywać znaczącą rolę w etiopatogenezie AMD poprzez wpływ na przepuszczalność bariery krew–siatkówka (13). Wykazano ponadto, że u chorych na ARM i AMD częstość pozytywnych reakcji surowic z siatkówką w badaniach immunocytochemicznych wzrasta wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania choroby. Sugeruje się, że u chorych na ARM i AMD przeciwciała przeciwsiatkówkowe mogą być markerem ryzyka progresji do późnych stadiów AMD, a w przyszłości pozwolą na zdefiniowanie podtypów choroby w zależności od profilu krążących przeciwciał, to zaś może mieć decydujący wpływ na dobór optymalnej terapii (13). Co więcej, dynamiczna analiza profilu i miana ARA w surowicy może pomóc w ocenie skuteczności leczenia (14).

Zapalenia błony naczyniowej

Opisano wiele postaci zapaleń błony naczyniowej, w których zaobserwowano występowanie w surowicy przeciwciał przeciwko antygenom siatkówki, należą do nich zapalenie współczulne, oczna postać toksoplazmozy i onchocerkozy, zapalenia towarzyszące chorobie Behçeta, zespołowi Vogta-Koyanagi-Harady czy młodzieńczemu zapaleniu stawów (5). U chorych na endogenne zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej wykazano zależność między mianem ARA w surowicy a nasileniem objawów klinicznych zapalenia (15). Rola tych autoprzeciwciał pozostaje tematem dyskusji. To, że AIR przebiegają typowo bez objawów zapalenia wewnątrzgałkowego, świadczy o odrębności mechanizmów immunologicznych wpływających na wystąpienie i przebieg schorzeń zapalnych oka. Wielu badaczy sugeruje, że ARA nie są bezpośrednio związane z patomechanizmem choroby, ale stanowią epifenomen wywołany uszkodzeniem tkanek oka o zupełnie innej etiologii, czynnikami fizycznymi, immunologicznymi czy bezpośrednio przez mikroorganizmy. Jeśli nawet ARA nie inicjują choroby, nie można wykluczyć, że pogarszają jej przebieg poprzez powiększenie uszkodzenia tkanek w mechanizmie innym niż pierwotny.

Retinopatia cukrzycowa

Podobne kontrowersje dotyczą znaczenia ARA stwierdzanych w surowicy u pacjentów z witreoretinopatią proliferacyjną o różnej etiologii. Wykazano np. znamienne wyższą częstość występowania ARA w surowicy u pacjentów z retinopatią cukrzycową (ang. Diabetic Retinopathy – DR) niż u osób zdrowych lub u chorych na cukrzycę bez retinopatii (16, 17). Wiadomo, że uszkodzenie mikrokrażenia siatkówki w przebiegu DR prowadzi do utraty integralności wewnętrznej bariery krew–siatkówka i jej zwiększonej przepuszczalności. W tej sytuacji enkapsulowane w warunkach homeostazy antygeny siatkówki ulegają ekspozycji na działanie układu immunologicznego, to sprzyja wytwarzaniu autoreaktywnych przeciwciał. Nie udało się jednak jednoznacznie określić, czy ARA są czynnikiem wyzwalającym chorobę, zaostrażającym jej przebieg, czy jedynie konsekwencją uwolnienia antygenów siatkówki w następstwie jej uszkodzenia. Zgodnie z teorią, że ARA są jedynie epifenomenem w przebiegu uszkodzenia siatkówki, Ahn i wsp. (18) zaproponowali przeciwciała przeciwko aldolazie C na marker diagnostyczny DR i wskaźnik uszkodzenia bariery krew–siatkówka w przebiegu cukrzycy. Zaobserwowali oni, że u chorych na cukrzycę bez retinopatii cukrzycowej stężenie przeciwciał przeciwko aldolazie C było znacząco wyższe niż u pacjentów z grupy kontrolnej, i wysunęli przypuszczenie, że przeciwciała zaczynają powstawać we wczesnych fazach retinopatii, zanim pojawią się pierwsze zmiany w dnie oka. Dlatego pacjentów, u których stężenia przeciwciał przeciwko aldolazie C są wysokie, powinno się kwalifikować do grupy ze zwiększoną siatkówkową przepuszczalnością i postępującym uszkodzeniem siatkówki, nawet jeśli nie ma jeszcze klinicznych objawów retinopatii.

Teleangiektazje okołodołkowe typu 2.

Najczęściej występującymi autoprzeciwciałami przeciwko antygenom siatkówki u pacjentów z teleangiektazjami okołodołkowymi typu 2. są przeciwciała przeciwko enzymowi usuwającemu rozgałęzienia glikogenu (ang. Glycogen Debranching Enzyme – GDE), białku wiążącemu retinol 3 (RBP3) i kinazie kreatynowej B (CK-B). Przeciwciała przeciwko GDE nie opisywano dotychczas u pacjentów z innymi chorobami oka, to czyni je potencjalnym kandydatem na unikalny biologiczny marker teleangiektazji okołodołkowych typu 2. Przeciwciała przeciwko RBP3 stwierdzano także w surowicy u chorych na AMD, nie wykluczone więc, że te choroby mają wspólny mechanizm patogenetyczny. Co więcej, pacjenci z teleangiektazjami okołodołkowymi typu 2., u których odnotowano obecność przeciwciał przeciwko CK-B, prezentowali w badaniu angiograficznym cechy poważniejszego uszkodzenia bariery krew–siatkówka niż pacjenci, u których tych przeciwciał nie stwierdzono (19). Przeciwciała przeciwko CK-B opisywano także u pacjentów z DR (18). Możliwe, że obecność tych przeciwciał predysponuje do wystąpienia chorób naczyniowych siatkówki i może odgrywać znaczącą rolę w ich wczesnym rozpoznawaniu (19).

Jaskra

Podwyższoną aktywność przeciwciał przeciwko białku szoku cieplnego 27 (HSP27) zidentyfikowano w surowicy chorych na jaskrę. Pośmiertne badania immunohistochemiczne ludzkiej siatkówki wykazały zwiększony staining HSP27 w oczach ja-

skrowych. Immunizacja szczurów za pomocą HSP27 powodowała utratę komórek zwojowych siatkówki, która była niezależna od ciśnienia wewnątrzgałkowego (20). Tezel i Wax (21) zaprezentowali, że przeciwciała przeciwko HSP27 przedostają się do wnętrza komórek zwojowych siatkówki na drodze endocytozy i zapoczątkowują ich apoptozę.

Inne choroby i stany okulistyczne

Obecność ARA wykazano też u około 10% chorych na zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (łac. Retinitis Pigmentosa – RP) i u nawet 90% chorych na RP z torbielowatym obrzękiem płamki (ang. Cystoid Macular Oedema – CMO). U 6 spośród 10 pacjentów z CMO o różnej etiologii obserwowano autoprzeciwciała przeciwko siatkówkowej anhidrazie węglanowej II i przeciwko siatkówkowej enolazie (5).

Przeciwciała przeciwiświatkówek pojawiają się w surowicy także po laserokoagulacji siatkówki. Terapia siatkówki laserem prowadzi do różnego stopnia uszkodzenia lub śmierci komórek siatkówki neurosensorycznej i RPE oraz przerwania bariery krew–siatkówka w związku z miejscowym stanem zapalnym. Uważa się, że uszkodzenie siatkówki przez czynniki fizyczne i chemiczne prowadzi do przecieku antygenów siatkówki do krążenia systemowego. Po leczeniu miano ARA w surowicy przejściowo wzrasta, a następnie po około 8–12 tygodniach obniża się (17, 22).

Schorzenia innych układów i narządów

W siatkówce występuje wiele antygenów, które są obecne również w tkankach ośrodkowego systemu nerwowego. Możliwe jest, że niektóre z tych wspólnych białek są zaangażowane w patogenezę chorób neurologicznych i autoimmunologicznego uszkodzenia siatkówki. Występowanie ARA stwierdza się m.in. w surowicy u chorych na stwardnienie rozsiane (łac. *Sclerosis Multiplex* – SM) i z zespołem sztywności uogólnionej (8, 23). Wyniki wielu wcześniejszych badań wykazały pozytywną korelację między występowaniem SM i zapalenia błony naczyniowej, głównie w jej części pośredniej. Zarówno pacjenci z zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej, jak i chorzy na SM wykazują zwiększoną częstość występowania allelu HLA-DR15, to sugeruje immunologiczny związek i wzajemną predyspozycję do występowania tych schorzeń. Siatkówkowa arrestyna (znana także jako antygen S) jest białkiem siatkówkowym, które indukuje eksperymentalne, autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej. To białko ma homolog w tkance mózgowej zwany beta-arrestyną. Zarówno przeciwciała przeciwko siatkówkowej arrestynie, jak i beta-arrestynie opisywano w surowicy chorych na SM (8).

Należy również wspomnieć o pojawianiu się w surowicy przeciwciał przeciwko różnym antygenom siatkówkowym w 6–21% przypadków tocznia rumieniowatego układowego oraz w innych chorobach systemowych bez zajęcia narządu wzroku (5). Występowanie tych przeciwciał może odzwierciedlać ogólną predyspozycję do chorób autoimmunologicznych u tych pacjentów, zwłaszcza, że pacjenci z npAIR często prezentują własną lub rodzinną historię innych chorób autoimmunologicznych (6). Nie można też wykluczyć, że obecność ARA w surowicy u tych chorych jedynie wyprzedza wystąpienie objawów ocznych.

ARA w surowicy u ludzi zdrowych

W literaturze przedmiotu pojawia się wciąż otwarte pytanie o prawdziwe znaczenie krążących ARA w przebiegu schorzeń siatkówki wobec tego, że autoprzeciwciała o podobnej specyficzności występują także u osób zdrowych. Wyniki większości badań z analizą grupy porównawczej wskazują, że częstość występowania ARA w surowicach kontrolnych waha się od kilkunastu do około 60%. Shazamaki i wsp. (11) odnotowali reakcję z antygenami siatkówki 62% surowic u zdrowych osób, surowice jednak pochodziły z banku dawców krwi, a badani nie byli poddani ocenie okulistycznej.

Obecne w surowicy u osób zdrowych ARA należą najprawdopodobniej do puli naturalnych autoprzeciwciał, które występują w niskich mianach i wykazują niskie powinowactwo do autoantygenów. Naturalne przeciwciała są produkowane przez podklasę B1 komórek B, które wykazują unikalny wzorec odpowiedzi minimalizujący ryzyko autoimmunizacji (24). Istnieje kilka teorii na temat znaczenia naturalnych autoprzeciwciał. Już w 1965 roku Grabar (25) zasugerował, że mogą one spełniać rolę regulacyjną i ochronną, usuwając własne antygeny z obiegu, zanim zostaną rozpoznane i pobudzą układ immunologiczny, a przełamanie tolerancji następuje w warunkach wysokich stężeń autoantygenów. Inna hipoteza wyjaśnia, że potencjalna agresja krążących autoprzeciwciał w stosunku do własnych antygenów jest hamowana przez przeciwciała antyidiotypowe i dopiero wystąpienie dodatkowych czynników powoduje ich „ucieczkę” spod kontroli mechanizmów autoregulacji (26).

Wiadomo również, że nie wszystkie autoprzeciwciała biorące udział w poliklonalnej odpowiedzi są jednakowo patogenne, chociaż patogenność może być intensyfikowana dzięki występowaniu kombinacji autoprzeciwciał. Różnice patogenności mogą wynikać z różnic w specyficzności antygenowej lub z efektu zależnego od klasy i podklasy przeciwciała, jak zdolność aktywacji układu dopełniacza i rekrutacji komórek efektorowych. Praktycznie każde białko siatkówki jest potencjalnym autoantygenem, ale wiadomo, że istnieją proteiny, które wyróżniają się wysokiego stopnia immunogennością. Dodatkowo stan chorobowy sam w sobie może zmieniać właściwości antygenowe białek zajętej tkanki. Takie neoantygeny mogą zupełnie uciekać spod kontroli mechanizmów tolerancji i angażując mechanizmy odporności swojej, indukować uszkodzenie autoimmunologiczne. Różnicowanie odpowiedzi może wynikać też z różnic w reaktywności przeciwciał skierowanych przeciwko różnym epitopom tego samego antygeny. Badania autoprzeciwciał przeciwko siatkówkowej enolazie uzyskanych od osób zdrowych i od pacjentów z CAR pokazały, że patogenne surowice rozpoznawały dodatkową sekwencję białka. Wystąpiła też istotna różnica w działaniu cytotoksycznym między tymi przeciwciałami. Przeciwciała od osób zdrowych nie wpływały istotnie na przeżycie komórek siatkówki, to sugeruje, że wchodziły w interakcje z innym niecytotoksycznym epitopem (9).

Należy ponadto pamiętać, że wystąpienie patogennego efektu autoprzeciwciał wymaga przede wszystkim swobodnego dostępu do antygenów, które są ich celem. W przypadku ARA zatem kluczowa jest obecność okoliczności umożliwiających penetrację BRB.

Nie można również wykluczyć, że obecność ARA w surowicy jest wynikiem inicjacji odpowiedzi autoimmunologicznej

u pozornie zdrowych osób, która może nastąpić na długo przed wystąpieniem objawów uszkodzenia siatkówki.

Podsumowanie

Udowodnienie udziału ARA w etiopatogenezie chorób siatkówki stanowi klucz do opracowania nowych, skuteczniejszych metod profilaktyki i terapii tych schorzeń. Już dziś immunosupresja ogólna i miejscowa stanowią podstawę leczenia AIR. Typowo pacjenci wymagają minimum 4-miesięcznej terapii, aby można było odnotować poprawę w badaniu pola widzenia, lecz kontynuacja leczenia jest konieczna przez minimum rok (4). Istnieją doniesienia o skuteczności plazmaferezy i podawanych dożylnie immunoglobulin zarówno w ustabilizowaniu, jak i poprawie funkcji widzenia w przypadkach AIR (12). Na modelach zwierzęcych retinopatii testowano także zastosowanie innych grup leków o potencjalnej skuteczności, wśród nich blokerów kanałów wapniowych, inhibitorów kaspazy i resweratolu (5). W przypadkach AIR związanych z nowotworem zastosowanie ogólnej immunosupresji wydaje się kontrowersyjne, zwłaszcza że nie można wykluczyć udziału ARA w kontroli nowotworu. Opisano przypadki regresji czerniaka u pacjentów z MAR. Wykazano również, że chorzy na raka drobnokomórkowego płuc, u których w surowicy stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko rekowerynie, wykazują wyższe odsetki przeżycia bez nawrotu choroby nowotworowej niż pacjenci seronegatywni (4, 7). Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań jednak nie dostarczyły przekonujących dowodów na to, że leczenie immunosupresyjne retinopatii pogarsza przebieg choroby nowotworowej.

W literaturze przedmiotu odsetek częstości występowania ARA w surowicy zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z różnymi schorzeniami oka znacznie się waha. Tak duże rozbieżności tych wyników może tłumaczyć znaczne zróżnicowanie zastosowanych metod diagnostycznych. Do najczęściej używanych technik należą Western blot, badania immunohistochemiczne, ELISA (ang. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). W różnych badaniach używano także skrawków siatkówki i ekstraktów oczyszczonych białek siatkówki różnego pochodzenia: mysich, szczurzych, bydłych, małpich i ludzkich. Wobec intensywnych badań nad wyjaśnieniem roli ARA w etiopatogenezie schorzeń okulistycznych konieczna jest standaryzacja metod detekcji, aby stało się możliwe porównywanie ich wyników.

Szacuje się, że krążące przeciwciała przeciwko antygenom siatkówki są obecne w surowicy nawet u 43% pacjentów dotkniętych chorobami oczu (11). Ich rola w etiopatogenezie tych chorób pozostaje niewyjaśniona i wymaga dalszej eksploracji.

Piśmiennictwo:

1. Makiyama Y, Kikuchi T, Otani A, Oishi A, Guo C, Nakagawa S, et al.: *Clinical and immunological characterization of antyneovascular retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Aug 13; 54(8): 5424–5431.
2. Grewal DS, Fishman GA, Jampol LM: *Autoimmune retinopathy and antiretinal antibodies: a review*. Retina. 2014 May; 34(5): 1023–1041.
3. Koreen L, He SX, Johnson MW, Hackel RE, Khan NW, Heckenlively JR: *Anti-retinal pigment epithelium antibodies in acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy: a new hypo-*

- thesis about disease pathogenesis. Arch Ophthalmol. 2011 Jan; 129(1): 23–29.
4. Heckenlively JR, Ferreyra HA: *Autoimmune retinopathy: a review and summary*. Semin Immunopathol. 2008 Apr; 30(2): 127–134.
5. Braithwaite T, Vugler A, Tufail A: *Autoimmune retinopathy*. Ophthalmologica. 2012; 228(3): 131–142.
6. Lu Y, He S, Jia L, Khan NW, Heckenlively JR: *Two mouse models for recoverin-associated autoimmune retinopathy*. Mol Vis. 2010 Oct 2; 16: 1936–1948.
7. Adamus G: *Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy*. Autoimmun Rev. 2009 Mar; 8(5): 410–414.
8. Forooghian F, Adamus G, Sproule M, Westall C, O'Connor P: *Enolase autoantibodies and retinal function in multiple sclerosis patients*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007 Aug; 245(8): 1077–1084.
9. Adamus G, Amundson D, Seigel GM, Machnicki M: *Anti-enolase- α autoantibodies in cancer-associated retinopathy: epitope mapping and cytotoxicity on retinal cells*. J Autoimmun. 1998 Dec; 11(6): 671–677.
10. Ren G, Adamus G: *Cellular targets of anti- α -enolase autoantibodies of patients with autoimmune retinopathy*. J Autoimmun. 2004 Sep; 23(2): 161–167.
11. Shimazaki K, Jirawuthivoravong GV, Heckenlively JR, Gordon LK: *Frequency of anti-retinal antibodies in normal human serum*. J Neuroophthalmol. 2008 Mar; 28(1): 5–11.
12. Forooghian F, Macdonald IM, Heckenlively JR, Héon E, Gordon LK, Hooks JJ, et al.: *The need for standardization of anti-retinal antibody detection and measurement*. Am J Ophthalmol. 2008 Oct; 146(4): 489–495.
13. Patel N, Ohbayashi M, Nugent AK, Ramchand K, Toda M, Chau KY, et al.: *Circulating anti-retinal antibodies as immune markers in age-related macular degeneration*. Immunology. 2005 Jul; 115(3): 422–430.
14. Kubicka-Trząska A, Wilańska J, Romanowska-Dixon B, Sana M: *Circulating antiretinal antibodies predict the outcome of anti-VEGF therapy in patients with exudative age-related macular degeneration*. Acta Ophthalmol. 2012 Feb; 90(1): e21–24.
15. Kubicka-Trząska A: *Poziom przeciwciał przeciwiświatkowych w surowicy a nasilenie objawów endogennego zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej*. Klin Oczna. 2002; 104(3–4): 231–234.
16. Grisanti S, Heimann K, Wiedemann P: *Immune response to specific molecules of the retina in proliferative vitreoretinal disorders*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1994 May; 232(5): 302–307.
17. Gregerson DS, Abrahams IW, Puklin JE: *Serum antibody responses to bovine retinal S-antigen and rod outer segments in proliferative diabetic retinopathy before and after argon laser photocoagulation*. Ophthalmology. 1982 Jul; 89(7): 767–771.
18. Ahn BY, Song ES, Cho YJ, Kwon OW, Kim JK, Lee NG: *Identification of an anti-aldolase autoantibody as a diagnostic marker for diabetic retinopathy by immunoproteomic analysis*. Proteomics. 2006 Feb; 6(4): 1200–1209.
19. Zhu L, Shen W, Zhu M, Coorey NJ, Nguyen AP, Barthelmes D, et al.: *Anti-retinal antibodies in patients with macular telangiectasia type 2*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Aug 21; 54(8): 5675–5683.
20. Joachim SC, Grus FH, Kraft D, White-Farrar K, Barnes G, Barbeck M, et al.: *Complex antibody profile changes in an experimental autoimmune glaucoma animal model*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Oct; 50(10): 4734–4742.
21. Tezel G, Wax MB: *The mechanisms of hsp27 antibody-mediated apoptosis in retinal neuronal cells*. J Neurosci. 2000 May 15; 20(10): 3552–3562.
22. Scott SE, Bouhenni RA, Chomyk AM, Dunmire JJ, Patil J, Nakamura H, et al.: *Anti-retinal antibodies in serum of laser-treated rabbits*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Apr 6; 53(4): 1764–1772.
23. Hooks JJ, Tso MO, Detrick B: *Retinopathies associated with antiretinal antibodies*. Clin Diagn Lab Immunol. 2001 Sep; 8(5): 853–858.
24. Baumgarth N, Tung JW, Herzenberg LA: *Inherent specificities in natural antibodies: a key to immune defense against pathogen invasion*. Springer Semin Immunopathol. 2005 Mar; 26(4): 347–362.
25. Grabar P: *Some considerations of the problem of auto-antibody formation*. Tex Rep Biol Med. 1965 Jun 23; Suppl 1: 278–284.
26. Cavill D, Waterman SA, Gordon TP: *Antidiotypic antibodies neutralize autoantibodies that inhibit cholinergic neurotransmission*. Arthritis Rheum. 2003 Dec; 48(12): 3597–3602.

Praca wpłynęła do Redakcji 31.01.2018 r. (KO-00149-2018)
Zakwalifikowano do druku 30.04.2018 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Monika Węglarz
Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki
UJ CM w Krakowie
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków
e-mail: monika.palys@gmail.com